

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-269193

(43)公開日 平成 5 年(1993)10月19日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 L 27/00	F	7180-4C		
	J	7180-4C		
	G	7180-4C		
C 0 4 B 35/18		8924-4G		

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全 6 頁)

(21)出願番号	特願平4-64887	(71)出願人	000004547 日本特殊陶業株式会社 愛知県名古屋市長区瑞穂区高辻町14番18号
(22)出願日	平成 4 年(1992) 3 月23日	(72)発明者	水嶋 康之 愛知県名古屋市長区瑞穂区高辻町14番18号 日 本特殊陶業株式会社内
		(72)発明者	大蔵 常利 愛知県名古屋市長区瑞穂区高辻町14番18号 日 本特殊陶業株式会社内
		(72)発明者	徳本 淳一 愛知県名古屋市長区瑞穂区高辻町14番18号 日 本特殊陶業株式会社内
		(74)代理人	弁理士 足立 勉

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 生体適合性複合材料

(57)【要約】

【目的】 優れた機械的性質を有すると共に、生体との密着性、親和性が向上され、かつ、異物反応が抑制された生体適合性複合材料を提供する。

【構成】 キトサン、水溶性のコラーゲン、またはポリ乳酸とエトキシシランとを含む混合液によって、アルミナ板をコートさせ、またはハイドロキシアパタイトに含浸させ、あるいは、ハイドロキシアパタイト顆粒(80重量%)に混合させる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 シリコン化合物と生体親和性有機物質との混合物および／または反応物が、基材に被覆され、含浸され、または混合されてなることを特徴とする生体適合性複合材料。

【請求項2】 前記生体親和性有機物質が、キチン、キトサン、ヘパリン等のムコ多糖類、コラーゲン、ポリ乳酸、デンプン、ゼラチン、ポリペプチド、ポリビニルアルコール、セルロース、セルロースアセテート、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、ポリアクリルニトリル、ポリエステル、ポリメチルメタクリレート、ポリウレタン、ポリフォスファゼン、及びこれらの誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1つであることを特徴とする請求項1記載の生体適合性複合材料。

【請求項3】 前記シリコン化合物が、アルコキシシラン、シリコン錯体、シリコンキレート化合物、シリカ、及びこれらから派生する化合物からなる群より選ばれる少なくとも1つであることを特徴とする請求項1または2記載の生体適合性複合材料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

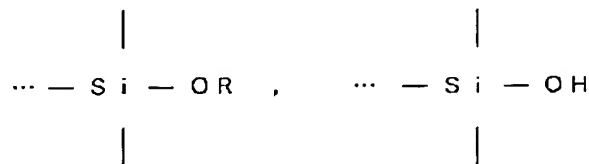
【産業上の利用分野】本発明は、生体－メディカル関係（人工骨、人工歯根、縫合糸、人工臓器等）、植物－バイオ関係（バイオリクター、細胞培養用担体等）等において用いられる生体適合性材料に関する。

【0002】

【従来の技術】生体内に埋入させる材料としては、まず生体内で毒性がなく、不利な反応を起こさず、生体との密着性、親和性が良好で、かつ、機械的性質が生体内のものと類似していることが必要条件である。これら性質を満足させるために、種々の材料が選択され、検討されてきた。そのうち、シリコーン樹脂、ポリビニルアルコール等の高分子材料や、ステンレス鋼、チタン、コバルト－クロミウム系合金等の金属材料、リン酸カルシウム系化合物、アルミナ、ジルコニア等のセラミックス材料は、良好な性質を示すために、実際に適用されている。

【0003】

*



【但し、Rは、炭化水素基を示す】

【0009】アルキシシランの例としては、テトラメトキシシラン、テトラエトキシシラン、メチルトリメトキシシラン、テトラブロボキシシラン、テトラブトキシシラン等が挙げられる。また、その他のシリコン化合物の例としては、ビニルトリメトキシシラン、γ－メタクリ

＊【発明が解決しようとする課題】しかしながら、高分子材料は、機械的性質が劣っており、また、金属材料、セラミックスは、優れた機械的性質を有するが、生体との密着性が良好でなかったり、異物反応が起こる等の問題がある。これらの欠点により、どの材料も一長一短で、満足に適用させることができていなかった。

【0004】本発明は、優れた機械的性質を有すると共に、生体との密着性、親和性が向上され、かつ、異物反応が抑制された生体適合性複合材料を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段及び作用】本発明の生体適合性複合材料は、シリコン化合物と生体親和性有機物質との混合物および／または反応物が、基材に被覆され、含浸され、または混合されてなることを特徴とする。

【0006】ここでいう生体親和性有機物質とは、後述するシリコン化合物を除く生体親和性の良好な有機物質の全てを意味し、例えば、キチン、キトサン、ヘパリン等のムコ多糖類、コラーゲン、ポリ乳酸、デンプン、ゼラチン、ポリペプチド、ポリビニルアルコール、セルロース、セルロースアセテート、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、ポリアクリルニトリル、ポリエステル、ポリメチルメタクリレート、ポリウレタン、ポリフォスファゼン、及びこれらの誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1つであることが望ましい。ここで誘導体には、その塩も含まれる。

【0007】ここでいうシリコン化合物とは、シリコンを構成元素の一つとして含む化合物の全てを意味し、ハロゲン化シラン及びその誘導体をも含み、例えば、アルコキシシラン、シリコン錯体、シリコンキレート化合物、シリカ、またはこれらから派生する化合物からなる群より選ばれる少なくとも1つであることが望ましい。好ましくは、下記分子構造を多く有しているものがよい。

【0008】

【化1】

ロキシプロビルトリメトキシシラン、γ－グリシドキシプロビルトリメトキシシラン、γ－アミノプロビルトリエトキシシラン、ヘキサメチルジシラザン、テトラクロロシラン、テトラブロモシラン等が挙げられる。また、上記シリコン化合物の部分加水分解生成物や珪酸水和物

($\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) も本発明に含まれる。

【0010】また、シリコン化合物と生体親和性有機物質との配合割合は、好ましくは、重量に基づき、1:99~99:1、最も好ましくは、50:50付近である。この範囲内であると、その作用、即ち、生体密着性、親和性、または異物反応の抑制が良好に得られるからであるが、これに限定されず、各々任意に配合させることができる。

【0011】さらに、シリコン化合物と生体親和性有機物質との他に、生体に不利な反応を起こさせない補助的な物質をもその目的に応じて任意に混合または反応させることもできる。ここでいう基材とは、従来より生体内に埋入されて使われている金属材料、セラミックス材料、高分子材料であればそのいづれでもよいし、また、生体内に埋入して毒性等を示さない材料であれば特に限定されず、機械的性質の優れたものが好ましい。

【0012】基材に対する、シリコン化合物と生体親和性物質との混合物および／または反応物の総量の割合は、特に制限されず、被覆させる場合にはその基材の外表面を被覆できればよく、厚さもその用途や作製工程に応じて任意に選択することができる。含浸及び混合させる場合には、基材の機械的性質が失われず、また、シリコン化合物と生体親和性物質とを有する物質の作用、即ち、生体密着性、親和性、または異物反応の抑制が得られるかぎり、限定されないが、その重量に基づき、最も好ましくは、75:25~25:75である。これらの割合は、その用途、及び用いる基材や物質によって、あるいは、その作製工程によって、任意に選択することができる。

【0013】従来用いられている基材に、シリコン化合物と生体親和性有機物質との混合物および／または反応物を被覆させ、含浸させ、または混合させる方法は、通常のいづれの方法でもうまく適用させることができる。ここで被覆とは、例えば基材を溶液中につけたり基材にスプレーしたり等することによって基材表面に層を形成させることを意味し、含浸とは、例えば多孔性の基材を溶液に浸したり等することによって基材の空隙にしみこませることを意味し、また、混合とは、例えば粉末同士あるいは溶液と粉末との状態等でこれらを混ぜ合わせることを意味する。これらの方法は、その用途、及び用いる基材や物質によって、あるいは、その作製工程によって、任意に選択することができる。

【0014】基材において、シリコン化合物と生体親和性有機物質との混合物および／または反応物が存在することによって、生体に対してこれらが作用し、生体との密着性、親和性が向上され、異物反応が抑制される。この作用は、シリコン化合物と生体親和性有機物質とのいづれか一方のみでは得られず、両者の組み合わせによって生じるものである。おそらく、基材と生体との間において、シリコン化合物と生体親和性有機物質とが混合状態

または反応した状態で相互に関与しあって、基材と生体との両方に適合するものと推測される。さらに、シリコン化合物と生体親和性有機物質とは、基材の優れた機械的性質に影響を与えない。従って、優れた機械的性質を有する基材に、生体密着性、親和性のシリコン化合物と生体親和性有機物質との混合物および／または反応物を被覆させ、含浸させ、または混合させることによって、基材に優れた機械的性質と生体密着性、親和性、及び異物反応抑制との両方が与えられる。

【0015】

【実施例】以上説明した本発明の構成・効果を一層明らかにするために、以下本発明の好適な実施例を説明する。

〔実施例1〕濃酢酸1mlを添加した水100mlに、キトサン0.5gを溶解させた。これに同じく100mlのエタノールに溶解させたエトキシシラン1.7gを添加して、加水分解、架橋を行った。ここで、キトサンとシリカに換算させたエトキシシランとの重量比は、1:1である。この混合ゾル溶液にアルミナ板をディップコートさせ、室温で乾燥させた。また、多孔質アルミナ板にもこの混合ゾル溶液を含浸させ、乾燥させた。別途、比較として、シリコンエトキシドのみを加水分解したゾルをコートして乾燥させたアルミナ板、および含浸して乾燥させた多孔質アルミナ板、いずれをもコートしていないアルミナ板、いずれをも含浸もしていない多孔質アルミナ板も用意した。これらのコート、含浸したアルミナ板、またはアルミナ板をうすい水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、残っている酢酸分を取り除いた。これらの板を滅菌後、家兎背部皮下組織内に埋植した。一週間後、試料を取り出し、これらの上に付着している繊維芽細胞数を測定した。アルミナ板では、ほとんど細胞が見られず、異物反応として被包化されているだけであった。さらに、シリコンエトキシドのみをコート／含浸させたアルミナ板は、割れが多く発生し、一部が基材から埋植後において剥がれ落ちてしまった。それに対し、キトサン-シリカ複合体を含浸した多孔質アルミナ板では平均132個、コートしたアルミナ板では109個の細胞が見られた。ここで複合体とは、両者の混合物および反応物の両方を含むもの意味する。表面が平滑であることもあり、コートしたアルミナ板よりも、含浸した多孔質アルミナ板の方が、強固に結合していた。キトサン-シリカ複合体をアルミナ板にコートあるいは含浸することによって、異物反応が防止され、生体密着性、親和性が得られていることがわかる。また、シリコン化合物のみをコート／含浸させた場合のように、基材から剥がれ落ちることもない。

〔実施例2〕水溶性のコラーゲン、ポリ乳酸について、実施例1と同様の方法でシリカとの複合体を作製した。これら及び実施例1の複合体をアルミナ板に塗布し、室温で乾燥させた。このアルミナ板を用いて、マウスの結

合組織由来のL929細胞の細胞培養実験を行った。結果を図1に示す。

【0016】アルミナ板のみのAと比較すると明らかなように、これらの複合体コートアルミナ板、特にキトサン-シリカ複合体コートアルミナ板における細胞の比成長速度が極めて増大されていることがわかる。

【実施例3】生体金属材料として現在利用されているTi合金上に、キトサン-シリカ複合膜を塗布し、室温で乾燥させた。その後、【実施例2】と同様の細胞培養実験を行った。比較として、Ti合金上、シリコンエトキシドのみを加水分解したゾルをコートしたTi合金上でも同様の細胞培養実験を行った。

【0017】浮遊細胞の初期付着率は、Ti合金上で平均72%、キトサン-シリカ複合体をコートしたTi合金上では平均76%であった。比成長速度は前者では 0.038 h^{-1} 、後者では 0.056 h^{-1} であった。また、シリコンエトキシドのみを加水分解したゾルをコートしたTi合金は、クラックが多く発生し、コートした膜の部分が基材から培養後において剥がれ落ちてしまった。

【0018】この結果から明らかなように、キトサン-シリカ複合体をコートさせたものは、初期付着率が高いうえに、比成長速度が極めて向上されている。また、シリコン化合物のみをコートした場合のように、基材から剥がれ落ちることもない。

【実施例4】前記のように調整したキトサン-シリカ複

* 合体をハイドロキシアパタイト多孔体に含浸させたもの、および比較として、ハイドロキシアパタイト多孔体と、ハイドロキシアパタイト多孔体にキトサンのみを含浸させたものとを作製した。

【0019】犬の大腿骨に、皮質骨から骨髓に至る骨欠損を形成させ、これらの材料を埋植させた。1ヵ月後、骨との接着強度を測定したところ、ハイドロキシアパタイトにキトサン-シリカ複合体を含浸させたものは 103 kgf/cm^2 、ハイドロキシアパタイトのみのものは 86 kgf/cm^2 、ハイドロキシアパタイトにキトサンのみを含浸させたものは 85 kgf/cm^2 の値を示した。キトサン-シリカ複合体を含浸させたものは、骨との接着強度が極めて向上されている。また、異物反応は、いずれについても認められなかった。

【実施例5】リン酸三カルシウム顆粒（粒径： $1\text{ mm}\sim 3\text{ mm}$ ）に実施例1及び2と同様の方法で合成した有機物-シリカ複合体をコートし、乾燥させた。

【0020】イヌ（成犬）の大腿骨に骨欠損部を形成させ、調整した有機物-シリカコートリン酸三カルシウム顆粒を充填し、縫合した。比較として、リン酸三カルシウム顆粒のみを同様に充填した。これらについて4週間後にX線により欠損部を観察し、漏出を調べた。結果を表1に示す。

【0021】

【表1】

	漏出件数／観察件数
ポリ乳酸-シリカコート リン酸三カルシウム	1／5
キトサン-シリカコート リン酸三カルシウム	0／5
コラーゲン-シリカコート リン酸三カルシウム	0／5
未コート リン酸三カルシウム	4／5

【0022】この結果から明らかなように、リン酸三カルシウム顆粒のみを充填させたものは、ほとんどに漏出が認められたにもかかわらず、有機物-シリカコートリン酸三カルシウム顆粒を充填させたものは、漏出がほとんど認められなかった。また、異物反応は、いずれについても認められなかった。

【実施例6】HAP（ハイドロキシアパタイト）顆粒（80重量%）に、実施例1及び2と同様に調整させた有機物-シリカ複合体（20重量%）を混合させ、型に流し込み、厚板状に成型した。また、HAP+TCP（リン酸三カルシウム）の複合材（日本特殊陶業製）の同じ形の厚板も作製した（緻密体）。

【0023】この2つについてYoung率を測定した

ところ、前者は、 1420 kgf/mm^2 を示し、後者は、 $11,040\text{ kgf/mm}^2$ を示した。人骨のYoung率は、 1600 kgf/mm^2 であり、有機物-シリカ複合体を混合させたものは、これに極めて近く、人骨と類似した機械的性質を示すため、好ましい。また、実施例6と同様に生体に適用させて漏出を調べたが、ほとんど認められなかった。さらに、異物反応も認められなかった。

【実施例7】本実施例では、ハロゲン化シランを用いて、その効果を調べた。

【0024】濃酢酸1mlを添加した水100mlに、キトサン0.5gを溶解させた。これに四塩化ケイ素1.41gを徐々に滴下して、加水分解し、架橋を行った。ここで、キトサンとシリカに換算させた四塩化ケイ素との

重量比は、1：1である。この溶液にポリエチレン板を浸漬して、コートした。このコートしたポリエチレン板と未コート品の上で、マウスの結合組織由来のL929細胞の細胞培養実験を行った。浮遊細胞の初期付着率は、ポリエチレン板上で68%、キトサン-シリカ複合膜をコートしたポリエチレン板上では77%であった。

【0025】また、比成長速度は、前者で0.03/h⁻¹、後者では0.055 h⁻¹であった。この結果から明らかなように、ハロゲン化シランについても同様に良好な効果が得られることがわかる。

【実施例8】【実施例1】で作製したキトサン-シリカ複合体の溶液とHAP（ハイドロキシアパタイト）粉末を固体分の重量に基づき15：85で混合した混合物を作製した。

【0026】犬の大腿骨に皮質骨から骨髓に至る骨欠損孔を形成させ、3検体にこの混合物を充填した。3週間後、X線を用いて観察したところいずれもHAP粉末の漏出はなかった。一方、他にHAP粉末のみを充填したものもテストしたが、こちらは、X線の観察で漏出が見られた。また、異物反応は、いずれについても認められなかった。

【0027】この結果から明らかなように、その用途に応じて、基材、及び被覆、含浸、または混合方法を選択しても、同様に良好な結果が得られる。

【実施例9】本実施例では、ハロゲン化シラン誘導体を用いて、その効果を調べた。

【0028】水溶性コラーゲン0.5gを水100mlに溶解させる。これにトリクロルメチルシラン1.24gを徐々に滴下して加水分解し、架橋を行った。この容器にポリエチレン板を浸漬してコートした。このコートしたポリエチレン板と未コート品の上でマウスの結合組織由来のL929細胞の細胞培養実験を行った。浮遊細胞の初期付着率は、ポリエチレン板上で67%、コラーゲ

ン-シリカ複合膜をコートしたポリエチレン板上では73%であった。比成長速度は、前者で0.030 h⁻¹、後者では0.050 h⁻¹であった。

【0029】この結果から明らかなように、ハロゲン化シランの誘導体においても、同様な効果が得られる。上記各実施例によれば、優れた機械的性質を有する基材に、シリコン化合物と生体親和性有機物質との混合物および/または反応物を被覆させ、含浸させ、または混合させることによって、基材に生体との密着性、親和性が与えられ、異物反応が抑制される。

【0030】また、上記各実施例では、数種のシリコン化合物及び生体親和性有機物質のみしか適用させていないが、他の多くのシリコン化合物及び生体親和性有機物質を同等にその用途や作製工程、コストに依存して適用させることができる。さらに、上記各実施例の様に、各用途、及び用いる基材や物質に依存して、被覆、含浸、または混合のいずれの方法をも同等にうまく選択して適用させることができる。

【0031】以上本発明の実施例について説明したが、本発明はこうした実施例に何等限定されるものではなく、本発明の要旨を逸脱しない範囲において、種々なる態様で実施し得ることは勿論である。

【0032】

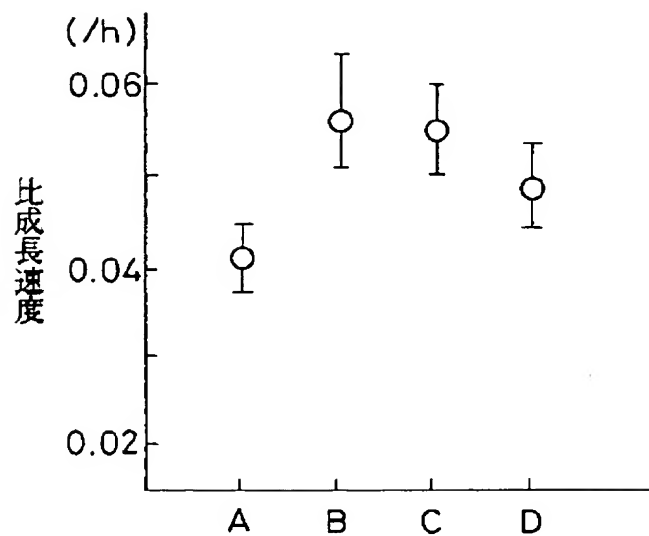
【発明の効果】以上詳述したように、本発明の生体適合性複合材料によれば、優れた機械的強性質を有すると共に、生体との密着性、親和性が向上され、かつ、異物反応が抑制される。

【図面の簡単な説明】

【図1】 実施例2において、有機物-シリカ複合体コート/未コートアルミナ板を用いて、マウスの結合組織由来のL929細胞の細胞培養実験を行った結果を示すグラフである。

〔図1〕

材料上での細胞分裂速度



- A . . . アルミナ板のみ
B . . . キトサン-シリカ複合体
コートアルミナ板
C . . . コラーゲン-シリカ複合体
コートアルミナ板
D . . . ポリ乳酸-シリカ複合体
コートアルミナ板

フロントページの続き

(72)発明者 岡田 光史

愛知県名古屋市瑞穂区高辻町14番18号 日

本特殊陶業株式会社内

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-269193

(43)Date of publication of application : 19.10.1993

(51)Int.Cl.

A61L 27/00
C04B 35/18

(21)Application number : 04-064887

(71)Applicant : NGK SPARK PLUG CO LTD

(22)Date of filing : 23.03.1992

(72)Inventor : MIZUSHIMA YASUYUKI
OKURA TSUNETOSHI
TOKUMOTO JUNICHI
OKADA TERUBUMI

(54) BIOADAPTABLE COMPOSITE MATERIAL

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide the bioadaptable composite material which has excellent mechanical properties, has improved adhesion and affinity to a living body and is suppressed in reaction with foreign matter.

CONSTITUTION: An alumina plate is coated by a liquid mixture contg. chitosan, water-soluble collagen or polylactic acid and ethoxysilane or is impregnated into hydroxysilane apatite or is mixed with hydroxysilane apatite grains (80wt.%).

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 10.02.1997

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than abandonment
the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application] 21.12.1998

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection][Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office